



Modulatory Effects of Curcumin on Microglia, B and T Lymphocytes in Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review of Findings from In vitro, In vivo and Human Studies

Jamshid Gholizadeh (PhD)¹, Arezoo Gowhari Shabgah (PhD)¹, Hamidreza Majidiani (PhD)², Saeed Mohammadian Haftcheshmeh (PhD)^{2*}

Original Article

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system, which is characterized by chronic inflammation. Evidence indicates that dysfunction of microglia, B cells, and T cells plays crucial roles in the pathogenesis of disease. Curcumin, the bioactive compound derived from turmeric (*Curcuma longa*), has gained attention due to its anti-inflammatory and immunomodulatory properties. This study aimed to explore the modulatory microglia, B cells, and T cells in MS.

Methods: This narrative review was conducted through a systematic search in PubMed, Scopus, and Web of Science databases up to 2026, with no time restriction and limited to English-language publications. Experimental, animal, and human studies investigating the modulatory effects of curcumin on T cells in MS were selected based on predefined inclusion criteria.

Results: The findings demonstrate that curcumin could suppress the inflammatory responses of microglia cells. On the one hand, curcumin decreases the function of inflammatory B cells and increases the activity of regulatory B cells. Also, curcumin inhibits the differentiation and function of TH1 and TH17 cells and subsequently reduces the production of inflammatory cytokines. In contrast, curcumin enhances the differentiation and function of Treg cells. These effects led to the correction of the TH17/Treg imbalance and subsequently reduced neuroinflammation.

Conclusion: Curcumin shows considerable potential as a supplementary therapeutic agent in MS by modulating both pro-inflammatory and regulatory immune pathways. However, further research in human studies IS required to confirm its clinical efficacy and long-term safety.

Keywords: B cells, Curcumin, Immune modulation, Microglia, Multiple sclerosis, T cells

Corresponding author: Dr. Saeed Mohammadian Haftcheshmeh, School of Medicine, Neyshabur University of Medical - E-mail address: saeedmoh69@gmail.com; mohammadians@num.ac.ir
tel: 051-43306200; +989915622739

1. School of Medicine, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran.

2. Department of Basic Medical Sciences, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran.

Received: 2026/03/12

Revised: 2026/08/15

Accepted: 2026/09/23



دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تربت جام
مجله تحقیق و توسعه سلامت ایران
دوره ۴، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۵



اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی سلول های میکروگلیا، لنفوسیت های B و T در بیماری مالتیپل اسکلروزیس: مروری گسترده بر یافته های حاصل از مطالعات آزمایشگاهی، حیوانی و انسانی

جمشید قلی زاده (PhD)^۱، آرزوی گوهری شبگاه (PhD)^۱، حمید رضا مجیدیانی (PhD)^۲، سعید محمدیان هفت چشمه (PhD)^{۳*}

مقاله پژوهشی

چکیده

سابقه و هدف: مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمن سیستم عصبی مرکزی است که وجه مشخصه آن با التهاب مزمن می باشد. شواهد نشان می دهد که عدم تعادل در پاسخ های سلول های میکروگلیا، لنفوسیت های B و T نقش اساسی در پاتوژنز این بیماری دارد. کورکومین، ترکیب فعال گیاه زردچوبه (*Curcuma longa*)، به دلیل خواص ضدالتهابی به عنوان یک گزینه بالقوه درمانی مورد توجه قرار گرفته است. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات تعدیل کننده کورکومین بر سلول های میکروگلیا، لنفوسیت های B و T در بیماری MS می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت مروری انجام شد. جستجوی منابع در پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Web of Science تا سال ۲۰۲۶ بدون محدودیت زمانی انجام گرفت. مطالعات آزمایشگاهی، حیوانی و کارآزمایی های بالینی بر اساس معیارهای ورود انتخاب شدند.

یافته ها: کورکومین پاسخ های التهابی سلول های میکروگلیا را از سرکوب نمود. کورکومین از یکسو منجر به کاهش عملکرد سلول های B التهابی شده و از سوی دیگر فعالیت سلول های B تنظیمی را افزایش داد. همچنین، کورکومین با مهار تمایز و عملکرد سلول های TH1 و TH17 و متعاقب آن کاهش تولید سایتوکاین های التهابی پاسخ های التهابی را کاهش داد. در مقابل، کورکومین موجب تقویت تمایز و عملکرد سلول های Treg شد. این اثرات منجر به اصلاح عدم تعادل TH17/Treg و متعاقب آن کاهش التهاب عصبی گردید.

نتیجه گیری: کورکومین با تعدیل همزمان مسیرهای التهابی و تنظیمی سیستم ایمنی، پتانسیل قابل توجهی به عنوان درمان مکمل در MS دارد. با این حال، انجام کارآزمایی های بالینی کنترل شده برای تأیید اثربخشی و ایمنی بلندمدت آن ضروری است.

واژه های کلیدی: سلول های B، سلول های T، کورکومین، تعدیل ایمنی، مالتیپل اسکلروزیس، میکروگلیا

نویسنده مسئول: دکتر سعید محمدیان هفت چشمه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران.

E-mail: saeedmoh69@gmail.com تلفن: ۰۹۱۵۶۲۲۷۳۹

۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران

۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

پذیرش: ۱۴۰۵/۰۷/۰۱

اصلاح: ۱۴۰۵/۰۵/۲۴

دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۲۱

مقدمه

۱.۱. بیماری مالتیپل اسکلروزیس

مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمن و پیشرونده در سیستم عصبی مرکزی (CNS) است. وجه مشخصه بیماری MS، التهاب مزمن در اطراف سلول های عصبی در مغز و طناب نخاعی بوده که منجر به تخریب میلین، نقایص عصبی و اختلال در هدایت پیام های عصبی می گردد (۱). التهاب مزمن در نهایت از نظر بالینی منجر به ایجاد علائمی همچون ضعف، فلج و علائم چشمی شده که این علائم تشدید و تخفیف می یابد. در تصویربرداری های CNS افراد مبتلا به فرم فعال بیماری، تشکیل پلاک ها و ضایعات نشاندهنده وجود التهاب مزمن می باشد (۱). این ضایعات عصبی می توانند خفیف و خود محدود شوند یا مزمن و عودکننده باشند. در نهایت، ضایعات مذکور منجر به فلج پیشرونده یا عودکننده و تخفیف یابنده می گردد. بیماری MS از شایع ترین بیماری های نورولوژیک در سنین جوانی بوده و از نظر جنسیت شیوع بیماری در زنان در مقایسه با مردان حدوداً سه برابر بیشتر می باشد (۱). با وجود اینکه مکانیسم ایجاد بیماری MS هنوز کاملاً شناخته شده نیست، مطالعات مختلف به نقش فاکتورهای محیطی، ژنتیکی و عفونت ها در ایجاد بیماری MS اشاره می کنند. از منظر ایمونولوژی، شکست در تحمل به خود منجر به نفوذ طیف وسیعی از سلول های التهابی نظیر سلول های T، B و ماکروفاژها در CNS شده، جایی که این سلول های التهابی با ایجاد پاسخ های التهابی کنترل نشده در مواجهه با آنتی ژن های خودی (میلین) منجر به دمیلینه شدن و از بین رفتن آکسون در بافت سفید مغز و طناب های نخاعی شده و نقش اصلی را در پاتوژنز بیماری MS ایفا می کنند (۱). سلول های میکروگلیا، لنفوسیت های B و T از طریق القای التهاب با واسطه تولید سایتوکاین های التهابی و فراخوانی سایر سلول های التهابی نظیر ماکروفاژها و نوتروفیل ها به موضع التهاب در CNS و تولید آنتی بادی های خودواکنشگر نقش اصلی را در پاتوژنز بیماری MS ایفا می نمایند (۱).

۲.۱. پاتوژنز بیماری مالتیپل اسکلروزیس

۱،۲،۱. نقش سلول های میکروگلیا در پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس

میکروگلیاها سلول های ایمنی ذاتی مقیم CNS هستند که تقریباً ۵ تا ۱۵ درصد از کل سلول های مغز را تشکیل می دهند و نقش اساسی در حفظ هموستازی بافت عصبی، حذف بقایای سلولی، فاگوسیتوز عوامل بیماری زا، تنظیم سیناپس ها و حمایت از بقای نورونی ایفا می کنند (۲). در شرایط فیزیولوژیک، این سلول ها در حالت استراحت نسبی یا حالت هموستاتیک قرار دارند و به طور مداوم محیط عصبی را از طریق زوائد متحرک خود پایش می کنند. با این حال، در پاسخ به آسیب بافتی، عفونت یا تحریکات التهابی، میکروگلیاها فعال شده و طیف گسترده ای از پاسخ های ایمنی را آغاز می کنند. اگرچه این پاسخ ها در شرایط حاد می توانند نقش محافظتی داشته باشند، اما فعال سازی مزمن و کنترل نشده میکروگلیا به یکی از مهم ترین عوامل پاتوژنتیک در بیماری های نورودژنراتیو و نوروالتهابی از جمله MS تبدیل می شود (۱). در گذشته، تمرکز اصلی تحقیقات بر نقش لنفوسیت های T و B در ایجاد بیماری بود؛ اما شواهد حاصل از مطالعات آسیب شناسی، تصویربرداری مولکولی و آنالیزهای تک سلولی نشان داده اند که میکروگلیاها نه تنها در مراحل پیشرفته بیماری، بلکه در مراحل اولیه شکل گیری ضایعات نیز نقش تعیین کننده ای دارند (۳). در واقع، فعال شدن میکروگلیا اغلب پیش از ورود گسترده سلول های ایمنی محیطی به CNS مشاهده می شود و می تواند آغازگر یک چرخه التهابی خودتقویت شونده باشد. پس از فعال سازی، میکروگلیاها مقادیر زیادی از سایتوکاین های پیش التهابی از جمله فاکتور نکروز تومور آلفا ($\text{TNF-}\alpha$)، اینترلوکین ۱ ($\text{IL-1}\beta$)، اینترلوکین ۶ (IL-6)، اینترلوکین ۱۲ (IL-12) و اینترلوکین ۲۳ (IL-23) را ترشح می کنند (۱). این مولکول ها نه تنها موجب تشدید التهاب موضعی در ضایعات MS می شوند، بلکه با افزایش نفوذپذیری سد خونی مغزی ورود لنفوسیت های خودواکنشگر و مونوسیت های محیطی به سیستم عصبی مرکزی را تسهیل می کنند. در نتیجه، یک چرخه معیوب التهابی ایجاد می شود که طی آن سلول های ایمنی محیطی و میکروگلیا به طور متقابل یکدیگر را فعال کرده و موجب تداوم التهاب می شوند (۴). علاوه بر ترشح سایتوکاین ها، میکروگلیاها فعال به عنوان سلول های ارائه دهنده آنتی ژن نیز عمل می کنند. این سلول ها با افزایش بیان مولکول های کمپلکس

IL-10 و فاکتور تغییر شکل دهنده رشد بتا (β -TGF)، حذف بقایای میلین و حمایت از بازسازی بافتی در فرآیند ترمیم نقش دارند (۸). در ضایعات فعال MS، تعادل میان این دو فنوتیپ به نفع پاسخ های M1 تغییر می کند که نتیجه آن تداوم التهاب و اختلال در رمیلینه شدن است. از سوی دیگر، میکروگلیاها در تنظیم عملکرد الیگودندروسیت ها و سلول های پیش ساز الیگودندروسیتی نیز نقش دارند. مطالعات نشان داده اند که محصولات التهابی حاصل از میکروگلیاهای فعال می توانند تمایز سلول های پیش ساز الیگودندروسیتی را مهار کرده و ظرفیت بازسازی میلین را کاهش دهند (۹). بنابراین، میکروگلیا نه تنها در ایجاد آسیب اولیه دخالت دارد، بلکه با مختل کردن فرآیندهای ترمیمی، در تداوم آسیب عصبی نیز مشارکت می کند. مطالعات اخیر نشان داده اند که نقش میکروگلیا در پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس را نمی توان به صورت مستقل از سایر سلول های سیستم عصبی مرکزی بررسی کرد. در واقع، میکروگلیا در یک شبکه پیچیده از تعاملات سلولی با آستروسیت ها، الیگودندروسیت ها و نورون ها قرار دارد که مجموع این ارتباطات سرنوشت ضایعات التهابی و ظرفیت ترمیمی بافت عصبی را تعیین می کند (۱۰). به همین دلیل، امروزه مفهوم «محور میکروگلیا آستروسیت-الیگودندروسیت» به عنوان یکی از مهم ترین سازوکارهای مؤثر در پیشرفت MS مطرح شده است. در شرایط التهابی، میکروگلیاهای فعال با ترشح α -TNF، α -IL-1 و C1q موجب القای زیرگروهی از آستروسیت های واکنشی موسوم به A1 astrocytes می شوند (۱۰). این آستروسیت ها دارای ویژگی های نوروتوکسیک بوده و با ترشح واسطه های التهابی، بقای نورون ها و الیگودندروسیت ها را کاهش می دهند. مطالعات بافت شناسی ضایعات MS نشان داده اند که تجمع آستروسیت های A1 با شدت دمیلینه شدن و پیشرفت بیماری همبستگی دارد (۱۱). از این رو، فعال سازی میکروگلیا می تواند به صورت غیرمستقیم از طریق القای آستروسیت های نوروتوکسیک نیز موجب تشدید آسیب عصبی شود. در مجموع این شواهد نشان می دهد که میکروگلیا یکی از بازیگران محوری در پاتوژنز MS است و در تمامی مراحل بیماری، از آغاز التهاب تا تخریب میلین، آسیب آکسونی و اختلال در بازسازی بافت عصبی نقش دارد. به همین دلیل، هدف قرار

سازگار نسجی کلاس ۲ (MHC II) مولکول های کمک تحریکی نظیر CD80 و CD86 قادرند آنتی ژن های میلینی را به لنفوسیت های T ارائه دهند و پاسخ های ایمنی خودواکنشگر را تقویت کنند (۵). این ویژگی سبب می شود که میکروگلیا صرفاً یک سلول التهابی منفعل نباشد، بلکه به عنوان یک تنظیم کننده فعال پاسخ ایمنی در سیستم عصبی مرکزی عمل کند. یکی از مهم ترین پیامدهای فعال سازی مزمن میکروگلیا، افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن و گونه های فعال نیتروژن است. این مولکول ها از طریق القای استرس اکسیداتیو، آسیب به لیپیدهای غشایی، اختلال عملکرد میتوکندری و تخریب پروتئین ها، موجب آسیب مستقیم به الیگودندروسیت ها و نورون ها می شوند (۶). از آنجا که میلین دارای مقدار زیادی لیپیدهای غیراشباع است، به شدت نسبت به آسیب های اکسیداتیو حساس بوده و در معرض تخریب قرار می گیرد. به همین دلیل، استرس اکسیداتیو ناشی از میکروگلیا یکی از مکانیسم های کلیدی در پیشرفت دمیلینه شدن و آسیب آکسونی در MS محسوب می شود (۶). مطالعات پاتولوژیک نشان داده اند که در ضایعات مزمن فعال MS، تجمع گسترده میکروگلیاهای فعال در حاشیه ضایعات مشاهده می شود. این نواحی که به ضایعات مزمن فعال معروف هستند، با التهاب پایدار، تخریب تدریجی آکسون ها و نارسایی رمیلینه شدن همراه اند (۵). وجود چنین ضایعاتی با پیشرفت ناتوانی عصبی و سیر پیشرونده بیماری ارتباط مستقیم دارد. به همین دلیل، امروزه تصور می شود که میکروگلیا یکی از عوامل اصلی تبدیل فرم عودکننده-فروکش کننده بیماری به اشکال پیشرونده MS باشد (۵). در سال های اخیر، مطالعات ترنسکریپتومیک و توالی یابی RNA تک سلولی نشان داده اند که میکروگلیا در MS جمعیت یکنواختی نیست و زیرگروه های عملکردی متعددی از آن وجود دارد (۷). برخی از این زیرجمعیت ها دارای ویژگی های نوروتوکسیک و التهابی هستند، در حالی که گروهی دیگر نقش های محافظتی و ترمیمی ایفا می کنند. به طور سنتی این وضعیت با مفهوم قطبش M1 و M2 توصیف می شود. میکروگلیاهای M1 با تولید سایتوکاین های التهابی، ROS و نیتریک اکسید موجب تشدید آسیب بافتی می شوند، در حالی که میکروگلیاهای M2 با ترشح فاکتورهای ضدالتهابی نظیر

تولید GM-CSF توسط سلول های B می تواند موجب فعال سازی بیشتر میکروگلیا و ماکروفاژها شده و به تشدید نوروالتهاب منجر شود (۱۷، ۱۳). مطالعات آسیب شناسی همچنین وجود تجمعات لنفوئیدی شبه فولیکولی حاوی سلول های B را در مننژ بیماران مبتلا به MS پیشرونده نشان داده اند. این ساختارها با افزایش التهاب قشری، دمیینه شدن زیرمننژی و پیشرفت ناتوانی عصبی ارتباط دارند (۱۷). بنابراین، امروزه سلول های B به عنوان یکی از مهم ترین اهداف درمانی در MS شناخته می شوند.

۳،۲،۱. نقش سلول های TH1 در پاتوژنز مالتیپل

اسکلروزیس

برای اولین بار سه زیرگروه اصلی از سلول های T CD4+ اجرایی شامل سلول های TH1، TH2 و TH17 در ایمنی سلولی توسط Mosmann و Coffman شناخته شد (۱۸). این سلول ها نقش بسیار مهمی در دفاع علیه انواع مختلف پاتوژن های عفونی از طریق القا التهاب و به کارگیری سلول های اجرایی ایمنی ذاتی شامل ماکروفاژها، نوتروفیل ها و ائوزینوفیل ها ایفا می کنند (۱۹). با این وجود، هرکدام از این سلول ها از طریق پاسخ های بیش از اندازه و کنترل نشده نقش بسیار مهمی در انواع مختلف آسیب بافتی در بیماری های ایمونولوژیک ایفا می نمایند (۱۹). زیرگروه سلول های TH1 در پاسخ به پاتوژن های داخل سلولی شامل باکتری های داخل سلولی و ویروس ها و در نتیجه ی سیگنال های حاصل از سایتوکاین های اینترلوکین ۱۲ (IL-12) و اینترفرون گام (IFN- γ) که بر روی سلول های T بکر عمل می کنند، تولید می شوند (۲۰). همچنین، برای تمایز سلول های TH1 فاکتور نسخه برداری به نام T-bet که در نتیجه مسیره های پیام رسانی IL-12 و IFN- γ القا می گردد، ضروری می باشد. زیرگروه سلول های TH1 می تواند طیف وسیعی از سیتوکاین های التهابی نظیر IFN- γ ، فاکتور نکروز کننده تومور آلفا (TNF- α) و IL-2 تولید می کنند (۲۰). IFN- γ سیتوکاین اصلی تولید شده توسط سلول های TH1 می باشد که یک فعال کننده قدرتمند ماکروفاژها جهت مبارزه با پاتوژن های درون سلولی است. علاوه بر این، پاسخ های ایجاد شده توسط زیرگروه سلول های TH1 در درجه اول مسئول ایجاد اختلالات خودایمنی مانند بیماری MS است (۲۰). شواهد فراوانی مبنی بر این وجود دارد که مدل

دادن مسیرهای مولکولی مرتبط با فعال سازی میکروگلیا و بازگرداندن این سلول ها به یک فنوتیپ ضدالتهابی و ترمیمی، به یکی از راهبردهای نوین درمانی در MS تبدیل شده است.

۲،۲،۱. نقش سلول های B در پاتوژنز مالتیپل

اسکلروزیس

در سال های اخیر، درک ما از نقش سلول های B در پاتوژنز MS به طور قابل توجهی گسترش یافته است. اگرچه برای مدت طولانی این بیماری عمدتاً به عنوان یک اختلال وابسته به لنفوسیت های T در نظر گرفته می شد، شواهد حاصل از مطالعات ایمونولوژیک، آسیب شناسی و درمانی نشان داده اند که سلول های B نیز نقش محوری در ایجاد و تداوم التهاب عصبی ایفا می کنند (۱، ۱۲، ۱۳). اهمیت این سلول ها با موفقیت چشمگیر درمان های هدفمند علیه CD20، از جمله ریتوکسیماب، اوکرلیزوماب و اوفاتوموماب بیش از پیش آشکار شده است (۱۴). سلول های B از طریق مکانیسم های متعددی در پاتوژنز MS مشارکت می کنند. یکی از مهم ترین این مکانیسم ها تولید آنتی بادی های خودواکنشگر علیه آنتی ژن های میلینی است. وجود باندهای الیگوکلونال در مایع مغزی-نخاعی بیش از ۹۰ درصد بیماران مبتلا به MS نشان دهنده فعال سازی مزمن سلول های B در سیستم عصبی مرکزی است (۵۲). این آنتی بادی ها می توانند از طریق تشکیل کمپلکس های ایمنی و فعال سازی سیستم کمپلمان در تخریب میلین و آسیب آکسونی نقش داشته باشند (۱۵). علاوه بر تولید آنتی بادی خودواکنشگر، سلول های B به عنوان APCs نیز عمل می کنند. این سلول ها با بیان مولکول های MHC-II و مولکول های کمک تحریکی نظیر CD80 و CD86 قادرند آنتی ژن های خودی را به لنفوسیت های T ارائه داده و پاسخ های التهابی TH1 و TH17 را تقویت کنند (۱۶). در نتیجه، سلول های B نه تنها در مرحله آغازین پاسخ ایمنی، بلکه در تداوم التهاب مزمن نیز نقش مهمی دارند. از سوی دیگر، سلول های B فعال مقادیر قابل توجهی از سایتوکاین های التهابی از جمله IL-6، TNF- α ، لنفوتوکسین آلفا و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت و مونوسیت (GM-CSF) تولید می کنند (۱۳). سایتوکاین التهابی IL-6 به ویژه نقش مهمی در تمایز سلول های TH17 ایفا می کند که از مهم ترین جمعیت های پاتوژنیک در MS محسوب می شوند. همچنین

نوتروفیل ها در CNS پاسخ های التهابی شدید و کنترل نشده ای را میانجی گری کرده و یک نقش اساسی را در پاتوژنز بیماری MS ایفا می نمایند (۲۳). یافته های حاصل از مطالعات حیوانی نشان می دهند که موش های فاقد IL-17 حساسیت کمی به القا EAE دارند و درمان با آنتاگونیست IL-17R یا آنتی بادی خنثی کننده IL-17 منجر به بهبود EAE می شود (۲۳). از طرفی، نشان داده شده است که فنوتیپ سلولی TH17 و غلظت سایتوکاین IL-17 در بیماران مبتلا به فرم فعال MS مقایسه با افراد سالم افزایش چشمگیری یافته است (۲۳).

۵.۲.۱. نقش سلول های Treg در پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس

یکی از زیرگروه های مهم سلول های $CD4^+ T$ که نقش بسیار مهمی در سرکوب پاسخ های سیستم ایمنی و حفظ تحمل به آنتی ژن های خودی دارد، سلول های Treg می باشند (۲۴، ۲۵). اکثریت سلول های Treg سطوح بالایی از زنجیره α گیرنده (CD25) و IL-2 و یک فاکتور نسخه برداری به نام Foxp3 را بیان می کنند (۲۶). این سلول ها عمدتاً توسط شناسایی آنتی ژن های خودی در تیموس و شناسایی آنتی ژن های خودی در اندام های لنفاوی محیطی تولید می شوند (۲۶، ۲۷). تولید، بقا و عملکرد مطلوب سلول های Treg وابسته به سایتوکاین فاکتور رشد تغییر شکل دهنده $(TGF-\beta)$ و IL-2 می باشد. سلول های Treg از طریق مکانیسم های متعددی همچون تولید سایتوکاین های ضد التهابی نظیر IL-10 و $TGF-\beta$ می توانند پاسخ های ایمنی را سرکوب نمایند (۲۷). هرگونه نقص در تعداد یا عملکرد سلول های Treg ارتباط بسیار مستقیمی با شکست در تحمل به خود و ایجاد بیماری های خودایمن و التهابی می گردد (۲۷، ۲۸). مطالعات مختلف نشان داده اند که در بیماری MS اختلال عملکرد سلول های Treg به وضوح قابل مشاهده است که در نتیجه ی آن پاسخ سلول های TH1 و TH17 افزایش می یابد (۲۴، ۲۸). علاوه بر این، نتایج حاصل از مطالعات دیگر حاکی از کاهش دو تا سه برابری تعداد سلول های Treg در مرحله تشدید بیماری MS و افزایش تعداد این سلول ها در مرحله پسرفت بیماری نشان می دهند و رابطه معکوسی بین شدت و مدت بیماری با تعداد سلول های Treg وجود دارد (۲۸). همچنین، در افراد مبتلا به

حیوانی بیماری MS تحت عنوان انسفالومیلیت خودایمن تجربی (EAE) توسط سلول های TH1 خود واکنش پذیر فعال شده اختصاصی برای آنتی ژن های پروتئینی میلین، ایجاد می شود (۱). این سلول های خود واکنش گر اختصاصی آنتی ژن میلین که از مکانیسم های تحمل به خود فرار کرده اند، می توانند به اندوتلیوم CNS نفوذ کرده و از طریق تولید سایتوکاین های التهابی نظیر $IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ و فعال سازی قدرتمند ماکروفاژها و میکروگلیاهای ساکن بافت به طور مستقیم یا غیرمستقیم الیگودندروسیت ها، غلاف های میلین و آکسون ها را تخریب نمایند (۱). سایتوکاین $IFN-\gamma$ عامل مهمی در پیشرفت بیماری MS است. نشان داده شده است که همه سلول های CNS دارای گیرنده های $IFN-\gamma$ هستند، به این معنی که می توانند به این سایتوکاین واکنش نشان دهند (۱). مطالعات نشان داده اند که افراد مبتلا به بیماری MS دارای مقادیر بالایی از $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ تولید شده توسط نوع سلول TH1 هستند. علاوه بر این، مطالعات دیگر نشان داد که بیماران MS با ضایعات فعال، مقادیر $IFN-\gamma$ بالاتری دارند (۱).

۴.۲.۱. نقش سلول های TH17 در پاتوژنز مالتیپل اسکلروزیس

عملکرد اصلی زیرگروه سلول های TH17 دفاع در مقابل باکتری های خارج سلولی و قارچ ها می باشد و از طریق القا التهاب غنی از نوتروفیل در جایگاه های عفونت و التهاب نقش بسیار مهمی ایفا می نمایند (۲۰). در حضور این نوع عوامل عفونی، تکامل زیرگروه سلول های TH17 توسط سایتوکاین هایی نظیر IL-6، IL-23 و IL-1 انجام می شود (۲۰، ۲۱). همچنین، جهت تمایز سلول های TH17 فاکتور نسخه برداری ROR γ t ضروری می باشد. بیشترین اعمال التهابی سلول های TH17 توسط سایتوکاین کلیدی IL-17 میانجی گری می گردد (۲۰، ۲۱). سایتوکاین IL-17 شامل یک خانواده از پروتئین های مرتبط از لحاظ ساختاری می باشد که در بین آنها IL-17A به وسیله سلول های TH17 تولید می گردد (۲۱، ۲۲). سایتوکاین IL-17 نقش مهمی در القا التهاب غنی از نوتروفیل ها ایفا می نماید. همانند سلول های TH1، شواهد فراوانی مبنی بر این وجود دارد که سلول های TH17 نیز با تولید سایتوکاین های التهابی و فراخوانی

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت مرور روایی و با هدف بررسی تمامی مطالعات آزمایشگاهی، حیوانی و انسانی که در آن تأثیر استفاده از کورکومین را بر روی سلول های میکروگلیا، لنفوسیت های B و T در بیماری MS مورد ارزیابی قرار داده است، انجام شد. مطالعات واجد شرایط بر اساس معیارهای ورود تعیین شدند که شامل مقالات اصیل پژوهشی آزمایشگاهی، حیوانی و کارآزمایی بالینی به زبان انگلیسی بود. طراحی استراتژی جستجو بر اساس پارامترهای کورکومین، بیماری MS و سلول های T و بر اساس مطالعات گذشته طراحی شد. جستجو بدون محدودیت در زمان در پایگاه های اطلاعاتی آنلاین PubMed، Scopus و Web of Science تا ماه جولای (July) سال ۲۰۲۶ انجام شد. استراتژی جستجو مطابق با اصطلاحات Mesh و واژگان کلیدی (Curcumin, Multiple sclerosis, T cells, B cells, Microglia) انجام شد. همچنین از منابع موجود در مقالات مرتبط یافت شده در نیز برای یافتن مقالات مرتبط دیگر استفاده شد. مقالاتی که دسترسی به متن کامل آنها امکان پذیر نبود از مرور حذف شدند.

یافته ها

۱.۳. اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی

سلول های میکروگلیا در مالتیپل اسکلروزیس

یکی از مهم ترین اهداف مولکولی کورکومین، مسیر پیام رسانی NF- κ B است. این فاکتور رونویسی نقش اساسی در تنظیم بیان ژن های مرتبط با التهاب دارد و فعال شدن آن در سلول های میکروگلیا موجب افزایش تولید سایتوکاین های پیش التهابی، کموکاین ها و آنزیم های التهابی می شود (۳۸). در ضایعات فعال MS، فعال شدن مزمن NF- κ B به عنوان یکی از عوامل کلیدی در تداوم التهاب عصبی شناخته می شود (۳۸). مطالعات انجام شده در شرایط In vitro و بر روی سلول های میکروگلیایی BV2 و میکروگلیاهای اولیه نشان داده اند که کورکومین با مهار فسفریلاسیون I κ B α و جلوگیری از انتقال هسته ای NF- κ B، بیان ژن های التهابی را به طور معنی داری کاهش می دهد (۳۹). در نتیجه این فرایند، میزان ترشح α -TNF، β -IL-1، IL-6 و MCP-1 کاهش یافته و شدت پاسخ التهابی محدود می شود (۳۹). افزون بر این،

بیماری MS سلول های Treg در مقایسه با افراد سالم قدرت کمتری برای سرکوب تولید IL-17 توسط سلول های TH17 دارند (۲۸).

۳.۱. کورکومین و تاثیرات تعدیل کننده آن بر سیستم

ایمنی

در طی سال های اخیر، استفاده از مواد موثره گیاهی جهت کنترل و یا درمان بیماری های مختلف مورد توجه زیادی قرار گرفته است (۲۹). در این راستا، کورکومین، فعال ترین جزء موجود در ریزوم گیاه زردچوبه با نام علمی Curcuma longa، یکی از پرکاربردترین ترکیبات گیاهی طبیعی است و به طور گسترده برای درمان انواع مختلف بیماری های مرتبط با سیستم ایمنی مورد استفاده قرار گرفته است. تحقیقات متعدد نشان داده اند که کورکومین از طیف گسترده ای از فعالیت های دارویی از جمله فعالیت ضد باکتریایی، ضد ویروسی، ضد قارچی، آنتی اکسیدانی و ضد توموری برخوردار است و این فعالیت ها در کنار هزینه کم، سمیت دارویی اندک، ایمنی دارویی بالا منجر به ارزش بالای پتانسیل درمانی با استفاده از این ماده موثره گیاهی شده است (۳۰-۳۲). یکی از ویژگی های بسیار مورد توجه کورکومین، خاصیت ضد التهابی آن است که در چندین مدل حیوانی و مطالعات انسانی بیماری های التهابی نشان داده شده است (۳۳). در سال های اخیر، شواهد فزاینده ای نشان داده است که کورکومین به عنوان یک عامل تعدیل کننده سیستم ایمنی عمل می کند (۳۳). این خاصیت بالقوه کورکومین ناشی از اثرات آن بر روی طیف وسیعی از سلول های ایمنی مانند ماکروفاژها، سلول های دندریتیک، سلول های B و T است از اینرو، از توانایی بسیار بالایی جهت تنظیم پاسخ های سیستم ایمنی برخوردار است (۳۴-۳۶). مطالعات گسترده نشان داده اند که کورکومین به عنوان یک مولکول چند هدفه از طریق تعامل با چندین مولکول پیام رسان داخل سلولی و فاکتورهای نسخه برداری از جمله فاکتور هسته ای NF- κ B (NF- κ B)، پروتئین فعال کننده ۱ (AP1)، پروتئین کینازهای فعال شده با میتوزن (MAPKs) و کینازهای جانوس (JAKs) و فاکتورهای نسخه برداری به نام انتقال دهندگان سیگنال و فعال کنندگان نسخه برداری (STATs) می تواند به طور مؤثری نقش های تعدیل کننده خود را در سیستم ایمنی ایفا کند (۳۷).

کورکومین با افزایش انتقال Nrf2 به هسته موجب افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی میکروگلیا و کاهش تولید ROS می شود (۴۵-۴۷). این اثر نه تنها باعث محافظت مستقیم نورون ها و الیگودندروسیت ها می شود، بلکه از طریق مهار متقابل مسیر NF- κ B به کاهش پاسخ های التهابی نیز کمک می کند. بنابراین، اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی کورکومین به طور همزمان در کاهش آسیب عصبی نقش دارد (۴۷). یکی از مهم ترین یافته های سال های اخیر در زمینه زیست شناسی میکروگلیا، نقش تعیین کننده فنوتیپ های مختلف این سلول ها در سرنوشت ضایعات MS است. میکروگلیاهای فنوتیپ M1 با تولید TNF- α ، IL-1 β ، ROS و نیتریک اکسید موجب تشدید التهاب و آسیب بافتی می شوند، در حالی که فنوتیپ M2 با ترشح IL-10، TGF- β و فاکتورهای نوروتروفیک در بازسازی و ترمیم بافت عصبی نقش دارد (۸). مطالعات متعدد نشان داده اند که کورکومین قادر است تعادل عملکردی میکروگلیا را از فنوتیپ التهابی M1 به سمت فنوتیپ ترمیمی M2 سوق دهد (۴۲، ۴۳، ۴۸، ۴۹). این تغییر با کاهش بیان مارکرهای M1 نظیر CD86 و iNOS و افزایش بیان مارکرهای M2 از جمله Arg-1 و CD206 همراه است. در نتیجه، محیط التهابی ضایعات عصبی به سمت شرایطی مناسب تر برای بقای نورونی و رمیلینه شدن تغییر می یابد. این ویژگی یکی از مهم ترین دلایل توجه روزافزون به کورکومین در درمان بیماری های نوروالتهابی محسوب می شود (۴۲). بخش عمده اطلاعات موجود درباره اثرات کورکومین در MS از مطالعات انجام شده بر مدل انسفالومیلیت خودایمنی تجربی به دست آمده است. در این مدل، تجویز کورکومین موجب کاهش معنی دار شدت علائم بالینی، کاهش التهاب سیستم عصبی مرکزی و کاهش میزان دمیلینه شدن شده است (۵۰). مطالعات بافت شناسی نشان داده اند که درمان با کورکومین موجب کاهش تراکم میکروگلیاهای فعال در ضایعات التهابی و کاهش بیان سایتوکاین های التهابی در بافت عصبی می شود (۵۱). همچنین در برخی مطالعات، افزایش بیان پروتئین های میلینی نظیر Myelin Basic Protein (MBP) و بهبود فرآیند رمیلینه شدن گزارش شده است (۵۱). علاوه بر این، کاهش نفوذ لنفوسیت های T و ماکروفاژها به سیستم عصبی مرکزی در حیوانات تیمار شده با کورکومین مشاهده شده که بیانگر

کورکومین سبب کاهش بیان آنزیم های القاشونده التهابی نظیر iNOS و COX-2 می شود که نقش مهمی در تولید نیتریک اکسید و پروستاگلندین های التهابی دارند (۴۰). از آنجا که این واسطه ها در ایجاد آسیب میلین و تخریب آکسونی دخیل هستند، مهار آن ها می تواند نقش محافظتی مهمی در بیماری MS داشته باشد. گیرنده 4 Toll-like receptor (TLR4) یکی از مهم ترین گیرنده های شناسایی الگو در میکروگلیا است که در پاسخ به محرک های التهابی فعال می شود و مجموعه ای از مسیرهای پیام رسانی از جمله NF- κ B و MAPK را فعال می کند (۴۱). مطالعات نشان داده اند که در ضایعات فعال MS، بیان TLR4 در میکروگلیا افزایش یافته و با شدت التهاب عصبی ارتباط مستقیم دارد. چندین مطالعه In vitro نشان داده اند که کورکومین قادر است از طریق مهار فعال سازی TLR4 و پروتئین آداپتور MyD88، انتقال پیام های التهابی را در سلول های میکروگلیا در مراحل اولیه متوقف کند (۴۲، ۴۳). همچنین این ترکیب باعث کاهش فعال شدن کینازهای خانواده MAPK شامل p38، ERK1/2 و JNK می شود. مهار این مسیرها منجر به کاهش تولید سایتوکاین های التهابی، کاهش بیان مولکول های چسبندگی و محدود شدن مهاجرت سلول های ایمنی به ضایعات التهابی می شود (۴۲، ۴۳). این یافته ها نشان می دهند که کورکومین نه تنها بر پیامدهای نهایی التهاب اثر می گذارد، بلکه در مراحل ابتدایی فعال سازی میکروگلیا نیز مداخله می کند. استرس اکسیداتیو یکی از مهم ترین عوامل مؤثر در آسیب نورونی و دمیلینه شدن در MS محسوب می شود. میکروگلیاهای فعال مقادیر زیادی رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن تولید می کنند که موجب تخریب غشای میلین، آسیب میتوکندریایی و اختلال عملکرد نورون ها می شود (۴۴). یکی از مهم ترین مکانیسم های محافظتی کورکومین، فعال سازی مسیر Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) است. Nrf2 تنظیم کننده اصلی پاسخ های آنتی اکسیدانی سلولی محسوب می شود و پس از فعال شدن، بیان مجموعه ای از ژن های محافظتی از جمله NAD(P)H quinone oxidoreductase-1 (NQO1) و Heme oxygenase (HO-1) را افزایش می دهد (۴۵، ۴۷). مطالعات انجام شده نشان داده اند که

ساختارهای آسیب دیده سیستم عصبی مرکزی نیز نقش داشته باشد. در سال های اخیر، مفهوم میکروگلیاهای مرتبط با بیماری نیز توجه زیادی را به خود جلب کرده است. این زیرجمعیت اختصاصی میکروگلیا در بیماری های نورودژنراتیو و نوروالتهابی مشاهده می شود و دارای الگوی بیان ژنی متفاوتی نسبت به میکروگلیاهای طبیعی است (۵۸). برخی مطالعات پیشنهاد کرده اند که کورکومین ممکن است از طریق تنظیم بیان ژن های مرتبط با DAM و کاهش فعال سازی مزمن این سلول ها، به محدود شدن التهاب مزمن و حفاظت از بافت عصبی کمک کند؛ اگرچه این حوزه همچنان نیازمند تحقیقات بیشتری است (۴۶) (شکل شماره ۱). شکل ۱. نمای شماتیک از مکانیسم های چندهدفه (Multi-target) کورکومین در تعدیل پاسخ های ایمنی و نوروالتهاب در مالتیپل اسکلروزیس. کورکومین با تنظیم هم زمان ایمنی ذاتی و اکتسابی، از طریق القای سلول های دندریتیک تورلورنیک (tDCs)، افزایش جمعیت سلول های T تنظیمی (Tregs)، مهار پاسخ های TH1 و TH17 و سرکوب مسیرهای پیام رسانی وابسته به NF- κ B و MAPK موجب کاهش تولید سایتوکاین های پیش التهابی (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-12, IL-17 و IL-10) و افزایش تولید سایتوکاین های ضد التهابی (IL-10 و TGF- β) و بازگرداندن تعادل سایتوکاینی می شود. در سیستم عصبی مرکزی، کورکومین با مهار فعال سازی میکروگلیا و القای تغییر فنوتیپ از M1 به M2 التهاب عصبی موجب کاهش تولید TNF- α ، IL-1 β و IL-6، رادیکال های فعال اکسیژن (ROS) و iNOS و افزایش بیان IL-10، TGF- β ، Arg-1 و CD206 می شود. علاوه بر این، استفاده از نانوکورکومین با بهبود عبور از سد خونی-مغزی (BBB)، دسترسی این ترکیب به بافت عصبی را افزایش داده و اثربخشی بالقوه آن را در تعدیل پاسخ های ایمنی و حفاظت عصبی در مالتیپل اسکلروزیس تقویت می کند.

۲.۳. اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی

سلول های B در مالتیپل اسکلروزیس

یکی از مهم ترین مکانیسم های اثر کورکومین، مهار مسیر NF- κ B است و این مسیر نقش کلیدی در بقای سلول های B، تولید سایتوکاین ها و پاسخ های ایمنی ایفا می کند. مطالعات In vitro نشان داده اند که کورکومین با مهار

اثرات گسترده تنظیم کننده ایمنی این ترکیب است (۵۱). علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان داده اند که مهار NLR (NLRP3) family pyrin domain containing 3 کورکومین با کاهش پدیده پیروپتوز همراه است (۵۲-۵۴). پیروپتوز نوعی مرگ سلولی وابسته به التهاب است که در ضایعات فعال MS مشاهده شده و به تشدید آسیب بافتی منجر می شود. بنابراین، توانایی کورکومین در کنترل هم زمان التهاب و پیروپتوز می تواند یکی از مهم ترین دلایل اثرات نورومحافظتی این ترکیب باشد (۵۳). اخیرا نشان داده شده است که کورکومین قادر است بر تعاملات میکروگلیا با سایر سلول های سیستم عصبی مرکزی تاثیر بگذارد. کورکومین از طریق مهار فعال سازی میکروگلیا و کاهش ترشح TNF- α ، IL-1 β و سایر سایتوکاین های التهابی می تواند از شکل گیری فنوتیپ A1 در آستروسیت ها جلوگیری کند (۵۵). در نتیجه، محیط التهابی سیستم عصبی مرکزی به سمت شرایطی کمتر نوروتوکسیک و مناسب تر برای بقا و عملکرد سلول های عصبی سوق داده می شود. برخی مطالعات همچنین نشان داده اند که کورکومین قادر است به طور مستقیم مسیرهای التهابی در آستروسیت ها را نیز مهار کند و بیان مولکول های التهابی وابسته به NF- κ B را کاهش دهد (۵۶). از سوی دیگر، ارتباط میان میکروگلیا و الیگودندروسیت ها نقش مهمی در فرایند رمیلینه شدن ایفا می کند. در شرایط طبیعی، میکروگلیا با حذف بقایای میلین تخریب شده و ترشح فاکتورهای رشد، شرایط لازم برای تمایز سلول های پیش ساز الیگودندروسیتی را فراهم می کند (۵۷). اما در MS، غلبه فنوتیپ های التهابی میکروگلیا موجب افزایش تولید نیتریک اکسید، ROS و سایتوکاین های التهابی شده و در نتیجه تمایز OPCs و بازسازی میلین مختل می شود (۵۷). مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی نشان داده اند که کورکومین از طریق کاهش التهاب میکروگلیایی و القای فنوتیپ M2، شرایط مساعدتری برای تمایز الیگودندروسیت ها ایجاد می کند (۴۲، ۴۹). علاوه بر این، برخی پژوهش ها افزایش بیان پروتئین های میلینی نظیر MBP، PLP و MOG را پس از درمان با کورکومین گزارش کرده اند که بیانگر بهبود فرایند رمیلینه شدن است (۵۰). این یافته ها نشان می دهند که اثرات محافظتی کورکومین تنها محدود به مهار التهاب نیست، بلکه می تواند در بازسازی

کاهش نفوذ سلول های B و T به سیستم عصبی مرکزی، کاهش بیان سایتوکاین های التهابی و بهبود علائم بالینی همراه است (۶۱). همچنین گزارش شده است که نانوفرمولاسیون های کورکومین با افزایش فراهمی زیستی، اثربخشی بیشتری در مهار پاسخ های ایمنی وابسته به سلول های B نشان می دهند (۶۱) (شکل شماره ۱).

۳.۳. اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی سلول

های TH1 در مالتیپل اسکلروزیس

مطالعات مختلف In vivo و In vitro با هدف بررسی تاثیر کورکومین بر زیرگروه سلول های TH1 و پروفایل سایتوکانی آن $IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ به خوبی نشان داده است که کورکوکین واجد این توانایی است که از دو طریق تمایز و عملکرد سلول های TH1 را سرکوب نماید (۶۲-۶۷). یکی از راه هایی که به واسطه آن کورکومین تمایز سلول های TH1 را سرکوب مینماید، تغییر عملکرد سلول های دندریتیک (DCs) می باشد (۶۸، ۶۹). در این مورد، کورکومین به خوبی می تواند تولید سایتوکاین کلیدی IL-12 که برای تمایز سلول های TH1 فوق العاده ضروری می باشد را مهار نماید (۶۲، ۶۸). از طرف دیگر، مهار تولید IL-12 توسط DCs خود منجر به مهار تولید $IFN-\gamma$ شده که این سایتوکاین نیز تمایز سلول های TH1 را تقویت می نماید (۶۲، ۶۸). بنابراین، در ابتدای مسیر تمایز و القا سلول های TH1، کورکومین با تغییر عملکرد DCs نقش بسیار مهمی را در مهار سلول های TH1 ایفا می نماید (۷۰). همچنین، کورکومین با تاثیر بر DCs بیان مولکول های کمک محرک CD86، CD40 و CD11c جهت تکثیر و تمایز سلول های TH1 را کاهش داده و در نتیجه منجر به کاهش فعال سازی و تکثیر سلول ها می گردد (۷۰). کورکومین به طور مستقیم نیز قادر است تکثیر، تمایز و عملکرد سلول های TH1 را مهار نماید. کورکومین می تواند تولید سایتوکاین های $IFN-\gamma$ و $TNF-\alpha$ را توسط سلول های TH1 سرکوب نماید. مکانیسم مولکولی که بر اساس آن کورکومین تولید این سایتوکاین های التهابی را توسط سلول های TH1 سرکوب می کند، کاهش بیان فاکتورهای نسخه برداری NF- κ B، AP1 و STAT1 می باشد. کورکومین همچنین با کاهش بیان فاکتور نسخه برداری T-bet منجر به سرکوب تمایز سلول های TH1 می گردد که متعاقب آن تولید $IFN-\gamma$ نیز سرکوب شده است

فعال سازی NF- κ B موجب کاهش بیان ژن های التهابی و کاهش تولید IL-6 و $TNF-\alpha$ در سلول های B می شود (۳۴). از آنجا که این سایتوکاین ها در تشدید پاسخ های خودایمنی دخیل هستند، مهار آن ها می تواند به کاهش التهاب سیستمیک و عصبی کمک کند. کورکومین همچنین قادر است مسیرهای وابسته به گیرنده سلول B (B-cell Receptor; BCR) را مهار کند. فعال سازی بیش از حد BCR یکی از عوامل اصلی بقا و تکثیر سلول های B خودواکنشگر محسوب می شود. کورکومین قادر است با کاهش فسفریلاسیون پروتئین های کلیدی در این مسیر از جمله Syk و BTK، پاسخ های فعال سازی سلول B را تضعیف می کند (۳۴). در سال های اخیر مشخص شده است که همه سلول های B دارای عملکرد التهابی نیستند. زیرجمعی از این سلول ها که با عنوان سلول های B تنظیمی (Regulatory B Cells; Bregs) شناخته می شوند، از طریق تولید IL-10، $TGF-\beta$ و IL-35 نقش ضدالتهابی ایفا می کنند (۵۹). در مقابل، سلول های B التهابی با تولید سایتوکاین های پیش التهابی در پاتوژنز MS مشارکت دارند. شواهد حاصل از مطالعات نشان داده اند که کورکومین می تواند تعادل میان این دو جمعیت را به نفع سلول های B تنظیمی تغییر دهد (۶۰). افزایش تولید IL-10 و کاهش ترشح IL-6 و $TNF-\alpha$ پس از درمان با کورکومین در چندین مدل التهابی گزارش شده است. این تغییرات می توانند به مهار پاسخ های خودایمنی و کاهش فعال سازی سلول های T بیماری زا منجر شوند (۶۰). یکی از جنبه های مهم پاتوژنز MS، تعامل متقابل سلول های B و T است. سلول های B از طریق ارائه آنتی ژن و تولید سایتوکاین پاسخ های سلول های TH1 و TH17 را تقویت می کنند و در مقابل، سلول های T نیز بقای سلول های B را افزایش می دهند (۶۳). این تعامل یک چرخه خودتقویت شونده ایجاد می کند که به تداوم التهاب کمک می کند. مطالعات نشان داده اند که کورکومین قادر است با کاهش بیان CD80 و CD86 MHC-II بر سطح سلول های B، توانایی آن ها را در ارائه آنتی ژن محدود کند (۳۴). علاوه بر این، کاهش تولید IL-6 و IL-12 موجب کاهش تمایز سلول های TH1 و TH17 شده و شدت پاسخ های خودایمنی را کاهش می دهد. مطالعات انجام شده در مدل EAE نشان داده اند که تجویز کورکومین با

کلیدی IL-6 و IL-23 توسط این سلول ها شده و شرایط لازم را برای تمایز سلول های TH17 مختل می کند (۷۳، ۷۶، ۷۷). از آنجایی که سایتوکاین IL-23 برای پایداری فنوتیپ سلول های TH17 نیز ضروری است، مهار این مسیر یکی از مهم ترین مکانیسم های ضد TH17 کورکومین محسوب می شود. یکی دیگر از مکانیسم های مولکولی پیشنهادی که کورکومین با واسطه آن منجر به تغییر عملکرد سلول های دندریتیک شده و به طور غیر مستقیم موجب مهار تمایز TH17 می گردد، افزایش بیان گیرنده mGluR4 در سلول های دندریتیک می باشد (۷۸). کورکومین به طور مستقیم نیز می تواند تمایز سلول های TH17 را نیز مهار نماید. کورکومین با مهار بیان فاکتورهای رونویسی ضروری برای تمایز زیرگروه TH17 نظیر ROR γ t و STAT3 مستقیماً تمایز این سلول ها را کاهش می دهد و از طرف دیگر منجر به کاهش تولید IL-17 می شود (۷۹). در مدل حیوانی EAE، تیمار با کورکومین منجر به کاهش تمایز سلول های TH17 شده و همچنین مرگ برنامه ریزی شده این سلول ها را نیز افزایش می دهد (۸۰). همراستا با یافته های حاصل از مطالعات قبل، در یک مطالعه *In vivo* دیگر بر روی مدل حیوانی EAE نیز مشخص شد که کورکومین از طریق کاهش تمایز سلول های TH17 و مهار سایتوکاین های IL-17 و IL-23 می تواند علائم بالینی EAE را بهبود بخشد (۷۴، ۸۱). مطالعات *Ex vivo* و *In vitro* نیز نشان داده اند که کورکومین می تواند ترشح IL-17 و IL-23 را در سلول های کشت شده به صورت وابسته به دوز کاهش دهد. این یافته ها با نتایج مطالعه دیگری نیز مطابقت دارد که نشان داد کورکومین با مهار تمایز و توسعه سلول های TH17، التهاب و علائم پاتولوژیک EAE حاد را در مدل رت لوئیس کاهش می دهد (۸۱، ۸۲). پیشنهاد شده است که این اثر مهاری کورکومین از طریق تنظیم کاهشی تولید سایتوکاین های مؤثر و فاکتورهای رونویسی شامل IL-17، IL-6، IL-21، ROR γ t و STAT3 میانجی گری شده است (۸۱). در مطالعه دیگری، مشخص شد که کورکومین با کاهش بیان IL-17 و ROR γ t، پاسخ سیستمیک سلول های TH17 را از طریق تأثیر بر محور کلیدی IL-17/IL-23 تعدیل می کند (۸۳). یافته های حاصل از مطالعات *In vitro* و *In vivo* نیز نشان داده اند که درمان با کورکومین از یکسو تمایز سلول های

(۷۱). در یک مطالعه *In vivo* بر روی موش های C57BL/6 که دچار EAE شده اند، نتایج نشان داد که این موش ها سطوح بالایی از IFN- γ را بیان می کنند (۷۱). با این وجود، درمان با کورکومین به طور مؤثری منجر به کاهش سطح IFN- γ شد. همچنین در مدل حیوانی EAE، تیمار با کورکومین منجر به کاهش تولید سایتوکاین التهابی TNF- α گردید. علاوه بر این، درمان موش های SJL/J دچار EAE با کورکومین، مدت زمان و شدت بالینی بیماری را به طور قابل توجهی کاهش داد. در این مورد، کورکومین قادر بود تولید IL-12 از سلول های ماکروفاژ/میکروگلیا و تمایز سلول های TH1 اختصاصی آنتی ژن عصبی را مهار کند. همچنین تیمار سلول های T فعال شده با کورکومین منجر به مهار فسفریلاسیون القا شده توسط IL-12 فاکتورهای نسخه برداری JAK2، تیروزین کیناز ۲، STAT3 و STAT4 در سلول های T گردد. مهار مسیر JAK/STAT توسط کورکومین نهایتاً منجر به کاهش تکثیر سلول های T ناشی از IL-12 و تمایز زیرگروه سلول های TH1 گردید. این یافته ها با نتایج حاصل از یک مطالعه *In vitro* دیگر همسو بود که در آن سلول های تک هسته ای خون محیطی جدا شده از بیماران مبتلا به MS تحت تیمار با کورکومین قرار گرفته و تولید IFN- γ دچار کاهش چشمگیر شد. علاوه بر این، یک مطالعه *In vitro* دیگر نشان داد که تیمار سلول های T CD4+ و همچنین سلول های TH1 با کورکومین منجر به القا آپتوز و نیز سرکوب تکثیر این سلول ها می گردد (۷۱) (شکل شماره ۱).

۴.۳. اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی سلول

های TH17 در مالتیپل اسکلروزیس

مطالعات مختلف نشان داده اند که کورکومین از این توانایی برخوردار است که هم به صورت مستقیم و هم به صورت غیر مستقیم تکثیر، تمایز و عملکرد سلول های TH17 را مهار نماید (۷۲-۷۵). اثرات مهاری غیر مستقیم کورکومین بر روی تمایز سلول های TH17 از طریق تغییر ریزمحیط سایتوکانی مورد نیاز برای تمایز این سلول ها می باشد که این اثر مهاری از طریق تأثیر کورکومین بر روی عملکرد سلول های دندریتیک میانجی گری می شود (۷۶، ۷۷). مطالعات آزمایشگاهی به وضوح نشان داده اند که تیمار سلول های دندریتیک با کورکومین منجر به کاهش چشمگیر تولید سایتوکاین های

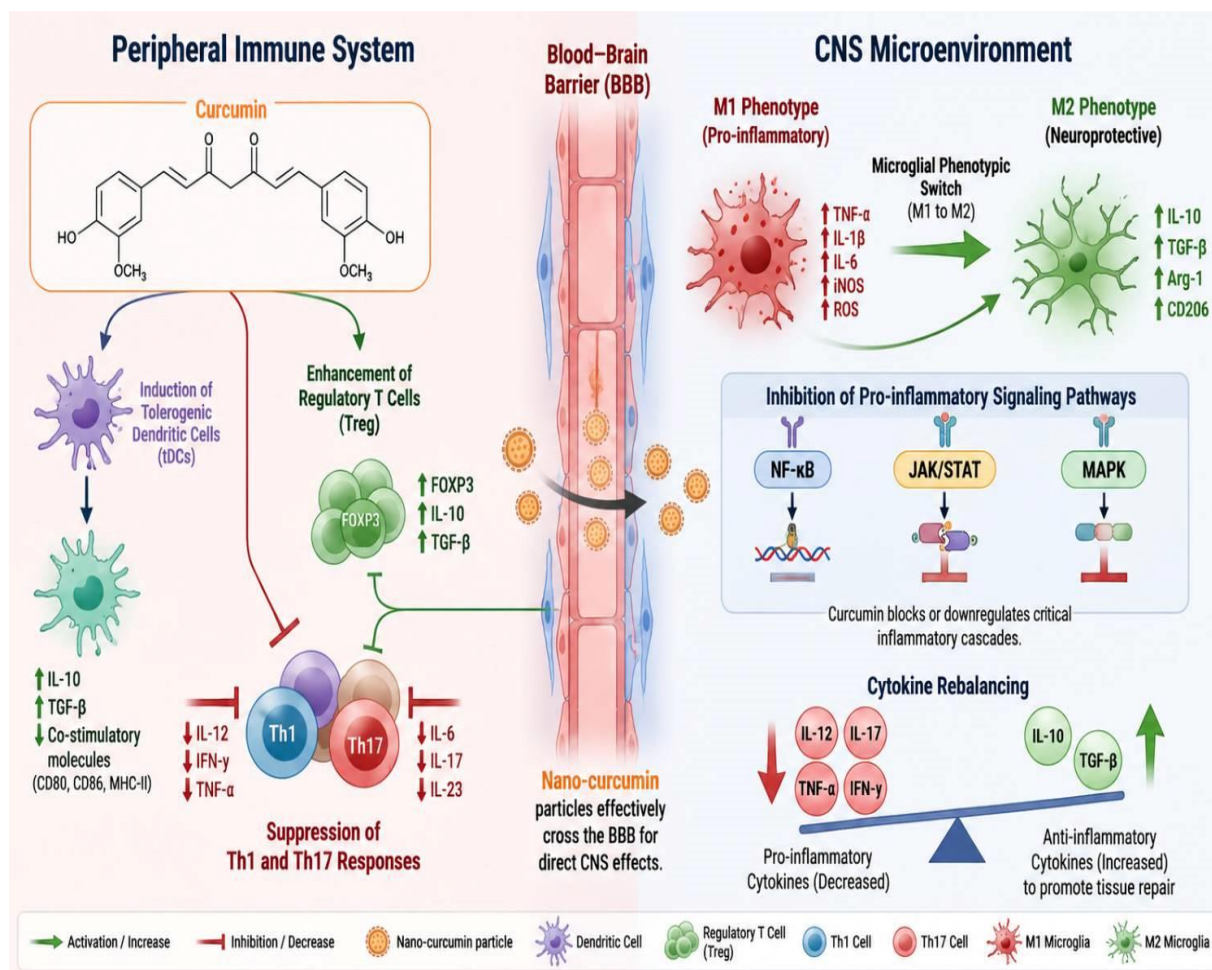
به سمت سلول های Treg سوق داده شده و متعاقب آن پاسخ های التهابی سرکوب می گردد (۷۶، ۷۷). یک مطالعه In vivo به خوبی نشان داد که تزریق DCs های تحت تیمار با کورکومین به موش می تواند منجر به القا سلول های Treg +CD4+CD25+Foxp3 گردد (۸۸). علاوه براین، یافته های حاصل از مطالعات In vivo و In vitro متعدد حاکی از آن است که کورکومین قادر است به طور مستقیم نیز تمایز سلول های Treg را القا نموده و یکی از مکانیسم های مولکولی مهم در این مورد افزایش بیان فاکتور نسخه برداری Foxp3 می باشد (۸۹، ۹۰، ۹۱). در یک مطالعه In vitro بر روی PBMCs جدا شده از ۲۰ بیمار مبتلا به MS، درمان با کورکومین و کلسیتریول منجر به افزایش قابل توجه بیان ژن FOXP3 و افزایش فراوانی سلول های Treg شد (۷۷). همچنین در یک مطالعه In vivo بر روی مدل حیوانی EAE، تیمار با کورکومین منجر به تخفیف علائم بالینی بیماری شده که با افزایش در تعداد و عملکرد سلول های Treg همراه بوده است (۷۱). در این مطالعه فنوتیپ سلول های Treg +CD4+CD25+Foxp3 افزایش قابل ملاحظه ای داشت و به موازات این افزایش نیز غلظت سایتوکاین ضد التهابی IL-10 تحت تاثیر درمان با کورکومین در موش های دچار EAE افزایش نشان داد که این مورد حاکی از افزایش عملکرد سلول های Treg متاثر از درمان با کورکومین بوده است (۷۱). در یک مطالعه انسانی بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس عودکننده-بهبودیابنده (RRMS) اثرات درمانی فرمولاسیون نانوکورکومین بر روی فراوانی و عملکرد سلول های Treg بررسی شد (۹۶). نتایج حاصل از این مطالعه به خوبی نشان داد که درمان با فرمولاسیون نانوکورکومین به مدت ۶ ماه قادر بود فراوانی سلول های Treg، بیان ژنی فاکتور نسخه برداری Foxp3، IL-10، TGF- β و نیز سطح ترشحی IL-10 و TGF- β را افزایش دهد (۹۶) (شکل شماره ۱).

بکر به سمت سلول های TH17 را تعدیل نموده و از سوی دیگر نیز عملکرد این سلول ها را کاهش داده است و از این طریق قادر به کاهش التهاب و پاراپارزی در موش های مبتلا به EAN بوده است (۸۳، ۸۴). مشخص شد که کورکومین بیان ROR γ t، IL-17 و IL-6 را به طور چشمگیری کاهش می دهد (۸۵). در نهایت، در یک مطالعه انسانی با هدف بررسی تاثیر درمان دارویی فرمول نانوکورکومین بر فراوانی لنفوسیت های TH17، بیان فاکتور رونویسی، سیتوکاین های مرتبط و غلظت آنها در ۳۵ فرد سالم و ۲۵ بیمار مبتلا به MS در ابتدا و پس از ۶ ماه درمان، نتایج به وضوح نشان داد که تعداد سلول های TH17، سطح IL-17A، IL-23 و ROR γ t به طور چشمگیری در بیماران MS در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش یافته است. ارزیابی پس از درمان با نانوکورکومین نشان از کاهش قابل توجه در فراوانی سلول های TH17، سطح بیان ژن ROR γ t و IL-17 و همچنین سطح ترشحی IL-17 داشت، اما سطح بیان ژن سایتوکاین IL-23 و غلظت سرمی آن تحت تاثیر نانوکورکومین قرار نگرفت (۸۶) (شکل شماره ۱).

۵.۳. اثرات تعدیل کننده کورکومین بر روی سلول

های Treg در مالتیپل اسکلروزیس

تاثیر کورکومین بر روی تمایز و عملکرد سلول های Treg می تواند به صورت غیر مستقیم و مستقیم اعمال شود (۸۷). کورکومین به طور غیرمستقیم و با تاثیر بر سلول های دندریتیک و ایجاد یک فنوتیپ خاص از این سلول ها به نام سلول های دندریتیک تولروژنیک که ریزمحیط سایتوکانی را به سمت القا سلول های Treg تغییر می دهد، واجد یک ظرفیت بالقوه جهت تحریک سلول های Treg است (۷۶، ۸۸). این ریزمحیط سایتوکاینی مناسب جهت القا سلول های Treg حضور سایتوکاین ضدالتهاب TGF- β و عدم حضور سایتوکاین های کلیدی موردنیاز برای تمایز سلول های TH17 شامل IL-21 و IL-23 می باشد، از اینرو تعادل TH17/Treg



شکل ۱. نمای شماتیک از مکانیسم های چندهدفه (Multi-target) کورکومین در تعدیل پاسخ های ایمنی و نوروالتهاب در مالتیپل اسکلروزیس. کورکومین با تنظیم همزمان ایمنی ذاتی و اکتسابی، از طریق القای سلول های دندریتیک تولروژنیک (tDCs)، افزایش جمعیت سلول های T تنظیمی (Tregs)، مهار پاسخ های Th1 و Th17 و سرکوب مسیرهای پیام رسانی وابسته به NF-κB و MAPK موجب کاهش تولید سایتوکاین های پیش التهابی (IL-1, IL-6, TNF-α, IL-12, IL-17) و افزایش تولید سایتوکاین های ضد التهابی (IL-10 و TGF-β) و بازگرداندن تعادل سایتوکاینی می شود. در سیستم عصبی مرکزی، کورکومین با مهار فعال سازی میکروگلیا و القای تغییر فنوتیپ از M1 به M2 التهاب عصبی موجب کاهش تولید TNF-α, IL-1β و IL-6، رادیکال های فعال اکسیژن (ROS) و iNOS و افزایش بیان IL-10, TGF-β، Arg-1 و CD206 می شود. علاوه بر این، استفاده از نانوکورکومین با بهبود عبور از سد خونی-مغزی (BBB)، دسترسی این ترکیب به بافت عصبی را افزایش داده و اثربخشی بالقوه آن را در تعدیل پاسخ های ایمنی و حفاظت عصبی در مالتیپل اسکلروزیس تقویت می کند.

بحث

MS یک بیماری خودایمن پیچیده با پاتوژنز چندعاملی است که در آن عدم تعادل میان پاسخ های التهابی و تنظیمی سیستم ایمنی نقش اساسی در ایجاد دمیالینه شدن و آسیب عصبی ایفا می کند (۱، ۹۷). از نقطه نظر ایمونولوژیکی، عملکرد تنظیم نشده سلول های میکروگلیا، لنفوسیت های B و T خودواکنشگر و اختصاصی آنتی ژن میلین به عنوان محرک های اصلی التهاب در سیستم عصبی مرکزی شناخته می شوند (۱، ۹۷). از طرفی، شکست در تحمل به خود و عدم تنظیم پاسخ های ایمنی ناشی از نقص در تعداد و عملکرد سلول های Treg نیز نقش تعیین کننده ای را در ایجاد و گسترش بیماری MS ایفا می کند. درمان های مرسوم شامل کورتیکواستروئیدها، IFN- β و نیز درمان های بیولوژیک نظیر آنتی بادی های مونوکلونال می باشد (۱، ۹۷). علی رغم تاثیر نسبتاً مطلوب، این درمان ها عوارض جانبی گسترده ای داشته و استفاده از درمان های مبتنی بر عوامل بیولوژیک نیز هزینه بر می باشند. کورکومین به عنوان یک ترکیب پلی فنولی و جز اصلی و فعال گیاه زردچوبه واجد طیف وسیعی از اثرات فارماکولوژیک نظیر اثرات ضد التهابی، ضد باکتریایی، آنتی اکسیدان و ضد سرطانی بوده و از طرفی در دسترس، ارزان و ایمن می باشد (۳۰). این مطالعه مروری نیز با هدف بررسی اثرات تعدیل کننده کورکومین بر سلول های میکروگلیا، لنفوسیت های B و T در بیماری MS پایه ریزی و انجام شد. مرور نتایج حاضر نشان می دهد که کورکومین می تواند از طریق تأثیر همزمان بر این سلول های مهم، تعادل مختل شده سیستم ایمنی در MS را بازتنظیم نماید و بدین ترتیب به عنوان یک عامل بالقوه تعدیل کننده بیماری مطرح شود. مطابق یافته های این مطالعه، کورکومین با مهار مسیرهای سیگنالینگ NF-KB و MAPK در سلول های میکروگلیا منجر به تغییر فنوتیپ این سلول ها از فنوتیپ M1 (التهابی) به فنوتیپ M2 (ترمیمی) و متعاقب آن کاهش تولید سایتوکاین های التهابی نظیر IL-1 β ، IL-6 و TNF- α گردید (۴۹). مکانیسم مولکولی دیگری که با واسطه آن کورکومین منجر به سرکوب عملکردهای التهابی سلول های میکروگلیا می شود، تنظیم مسیرهای TLR4 و MAPK است. کاهش استرس اکسیداتیو از طریق فعال سازی مسیر Nrf2/HO-1

نیز یکی دیگر از مکانیسم های مولکولی کورکومین در سلول های میکروگلیا است (۴۹). همچنین، مهار اینفلامازوم NLRP3 توسط کورکومین یک مکانیسم نوین در کنترل التهاب میکروگلیایی است. از طرفی، تأثیر کورکومین قادر است بر تعاملات میکروگلیا با سایر سلول های سیستم عصبی مرکزی همچون آستروسیت ها، الیگودندروسیت ها و نورون ها اثر مهاری قابل توجهی بر پاسخ های التهابی وابسته سلول های میکروگلیا داشته باشد (۵۶). به همین دلیل، امروزه مفهوم «محور میکروگلیا-آستروسیت-الیگودندروسیت» به عنوان یکی از مهم ترین سازوکارهای مؤثر در پیشرفت MS مطرح شده است و نقش ضد التهابی کورکومین بر این محور از اهمیت بالایی برخوردار است (۵۶). اثرات تعدیل کننده سیستم ایمنی کورکومین بر روی سلول های B از چند طریق قابل توصیف است. مورد اول شامل مهار تکثیر و تمایز سلول های B التهابی می باشد که این اثر از طریق مهار چرخه سلولی، مهار سیگنالینگ BCR و کاهش بیان CD80 و CD86 انجام می شود (۳۴). مهار مسیر NF-KB در سلول های B و متعاقب آن کاهش تولید سایتوکاین های التهابی و همچنین کاهش بقای سلول های B یکی دیگر از مکانیسم های مولکولی دخیل در تاثیرگذاری کورکومین است. در نهایت، تاثیر بر تعادل سلول های B التهابی و سلول های B تنظیمی و شیفته این تعادل به سمت سلول های B تنظیمی که منجر به تولید سایتوکاین های ضد التهابی نظیر IL-10 و TGF- β می شود نیز از جمله مکانیسم های مولکولی مهم کورکومین است (۶۰). کورکومین اثر مهاری قابل توجهی بر پاسخ های وابسته به سلول های TH1 دارد. این اثر از طریق کاهش تکثیر، تمایز و عملکرد این سلول ها اعمال می شود. مهار تولید IL-12 توسط سلول های دندریتیک، کاهش بیان مولکول های کمک تحریکی و مهار مسیرهای پیام رسانی وابسته به فاکتورهای رونویسی کلیدی NF-KB، STAT1 و T-bet از جمله مکانیسم های پیشنهادی است. با توجه به نقش مرکزی IFN- γ و TNF- α در آسیب میلین و فعال سازی سلول های میکروگلیا، کاهش این سایتوکاین ها در مدل های حیوانی EAE و نیز در سلول های مشتق از بیماران MS نشان می دهد که کورکومین می تواند به طور مستقیم شدت التهاب عصبی را کاهش دهد (۶۲، ۷۱). از سوی دیگر، سلول های TH17 که نقش مهمی در

شرایط بالینی نیازمند احتیاط است. از نظر بالینی، یکی از چالش های اصلی استفاده از کورکومین، فراهمی زیستی پایین آن می باشد. با این حال، استفاده از فرمولاسیون های نوین مانند نانوکورکومین می تواند این محدودیت را تا حدی برطرف کرده و اثرات ایمنی تعدیل کننده قابل توجهی ایجاد کند (۸۶). با وجود نتایج امیدوارکننده، انجام کارآزمایی های بالینی تصادفی سازی شده با حجم نمونه بزرگ، دوره پیگیری طولانی و ارزیابی پیامدهای بالینی استاندارد برای تعیین اثربخشی واقعی و ایمنی بلندمدت کورکومین ضروری است.

نتیجه گیری

کورکومین، به عنوان یک ترکیب پلی فنول طبیعی با خواص ضدالتهابی، آنتی اکسیدانی و تعدیل کننده سیستم ایمنی، قادر است به صورت هم زمان چندین مسیر کلیدی در پاتوژنز MS را هدف قرار دهد. برخلاف بسیاری از درمان های متداول که عمدتاً بر یک مولکول یا یک جمعیت سلولی خاص متمرکز هستند، کورکومین از طریق اثرات چندهدفه خود بر شبکه های پیچیده ایمنی و التهابی، ظرفیت بالقوه ای برای کاهش فعالیت بیماری و محدود کردن آسیب های عصبی نشان داده است. این مطالعه مروری نشان داد که کورکومین با مهار فعال سازی سلول های میکروگلیا و تغییر فنوتیپ آن از حالت التهابی (M1) به فنوتیپ ترمیمی (M2) تولید سایتوکاین های پیش التهابی از جمله $\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{IL-1}\beta$ و IL-6 را کاهش داده و از طریق مهار مسیرهای سیگنالینگ $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ، TLR4/MAPK و اینفلامازوم NLRP3 شدت التهاب در CNS را محدود می کند. علاوه بر این، فعال سازی مسیر Nrf2/HO-1 و کاهش استرس اکسیداتیو، یکی دیگر از مکانیسم های مهم کورکومین در حفاظت از نورون ها و الیگودندروسیت ها محسوب می شود. در بخش ایمنی اکتسابی نیز، کورکومین با مهار پاسخ های TH1 و TH17 تقویت عملکرد سلول های T تنظیمی و کاهش فعال سازی سلول های B از جمله مهار سیگنالینگ وابسته به $\text{BCR/NF-}\kappa\text{B}$ و تقویت عملکرد سلول های B تنظیمی، می تواند چرخه التهاب خودایمنی را در چندین سطح تعدیل کند. این اثرات هم افزا نشان می دهند که کورکومین نه تنها بر یک مسیر منفرد، بلکه بر شبکه ای از مکانیسم های درگیر در پاتوژنز MS اثر می گذارد. با وجود این نتایج امیدوارکننده داده های بالینی

التهاب شدید و پایدار CNS دارند، هدف مهم دیگری برای اثرات کورکومین محسوب می شوند. مرور یافته ها در این مورد نیز نشان می دهد که کورکومین هم به صورت مستقیم و هم غیرمستقیم تمایز و عملکرد TH17 را مهار می کند. کاهش تولید IL-6 و IL-23 توسط DCs موجب اختلال در ریزمحیط لازم برای القای این سلول ها می شود، در حالی که مهار فاکتورهای $\text{ROR}\gamma\text{t}$ و STAT3 نیز تمایز مستقیم TH17 را کاهش می دهد. کاهش سطح IL-17 و بهبود علائم بالینی در مدل های حیوانی و نیز کاهش فراوانی TH17 در مطالعات انسانی با نانوکورکومین، اهمیت بالینی این اثر را تقویت می کند (۷۵، ۷۶، ۸۵). در مقابل، یافته های این مرور نشان می دهد که کورکومین قادر است عملکرد تنظیمی سیستم ایمنی را نیز تقویت کند. افزایش تعداد و فعالیت سلول های Treg ، افزایش بیان Foxp3 و بالا رفتن سطح سایتوکاین های ضدالتهابی IL-10 و $\text{TGF-}\beta$ از جمله نتایج مهم مطالعات بررسی شده است. این اثرات هم به صورت مستقیم و هم از طریق القای DCs تلوژنیک اعمال می شود که ریزمحیط سایتوکاینی را به سمت پاسخ های ضدالتهابی سوق می دهند (۷۶). یکی از مهم ترین جنبه های اثر کورکومین، توانایی آن در اصلاح تعادل TH17/Treg است (۷۶، ۸۳). عدم تعادل این محور به نفع TH17 یکی از ویژگی های کلیدی بسیاری از بیماری های خودایمن از جمله MS محسوب می شود. این مطالعه نشان می دهد که کورکومین با مهار زیرگروه TH17 و سلول های Treg این تعادل را به سمت وضعیت ضدالتهابی تغییر می دهد (۷۶، ۸۳). چنین اثری نشان دهنده عملکرد سیستمیک کورکومین به عنوان یک تعدیل کننده ایمنی چندهدفه است، نه صرفاً یک مهارکننده مسیر التهابی خاص. علاوه بر این، کورکومین از طریق تأثیر بر مسیرهای پیام رسانی التهابی مشترک در میان طیف وسیعی از سلول های ایمنی مختلف نظیر $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ، MAPK و JAK/STAT قادر است پاسخ های ایمنی را در سطوح مختلف تنظیم کند (۳۷). این ویژگی چندهدفه برای بیماری پیچیده ای مانند MS که در آن شبکه ای از مسیرهای ایمنی درگیر هستند، مزیت محسوب می شود (۳۷). با این حال، باید توجه داشت که بخش عمده شواهد موجود از مطالعات *In vivo* و *vitro* بدست آمده است و تعمیم مستقیم آن ها به

تضاد منافع

وجود ندارد.

رضایت انتشار

کاربرد ندارد

تائیدیه اخلاق و رضایت برای شرکت

مقاله فوق به صورت مرور روایی انجام شده و از نمونه های انسانی و حیوانی استفاده نکرده است. همچنین، این مطالعه مطابق با اصول اخلاقی مندرج در بیانیه هلسینکی انجام شد. همچنین، محرمانگی اطلاعات و داده ها در تمامی مراحل انجام پژوهش رعایت شد.

افشای مالی

برای مقاله فوق از هیچ سازمان و نهادی بودجه مالی دریافت نشده است.

مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه، تأیید و مسئولیت صحت و یکپارچگی محتوای آن را پذیرفته اند.

همچنان محدود هستند. همچنین، فراهمی زیستی پایین، حلالیت کم و متابولیسم سریع کورکومین از مهم ترین موانع انتقال این یافته ها به کاربرد بالینی محسوب می شوند. هرچند توسعه نانوفرمولاسیون ها و سامانه های نوین دارورسانی تا حدی این محدودیت ها را برطرف کرده است، اما برای تعیین اثربخشی، ایمنی و دوز بهینه این ترکیبات در بیماران مبتلا به MS انجام کارآزمایی های بالینی بزرگ، چندمرکزی و با طراحی مناسب ضروری است.

تشکر و قدردانی

موردی ندارد.

دسترسی بودن داده ها و مطالب

این مطالعه از نوع مروری است و پژوهش اصیل محسوب نمی شود؛ بنابراین داده های اولیه ای برای اشتراک گذاری وجود ندارد. مسئولیت در دسترس بودن داده ها بر عهده نویسنده مسئول است

References

1. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature reviews Immunology*. 2015;15(9):545-58. <https://doi.org/10.1038/nri3871>.
2. Voet S, Prinz M, van Loo G. Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology. *Trends in molecular medicine*. 2019;25(2):112-23. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.11.005>.
3. Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, Butovsky O, Weiner HL, Lassmann H. Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2017;140(7):1900-13. <https://doi.org/10.1093/brain/awx113>.
4. Chu F, Shi M, Lang Y, Shen D, Jin T, Zhu J, et al. Gut Microbiota in Multiple Sclerosis

- and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Current Applications and Future Perspectives. *Mediators of inflammation*. 2018;2018:8168717. <https://doi.org/10.1155/2018/8168717>.
5. Ponath G, Ramanan S, Mubarak M, Housley W, Lee S, Sahinkaya FR, et al. Myelin phagocytosis by astrocytes after myelin damage promotes lesion pathology. *Brain : a journal of neurology*. 2017;140(2):399-413. <https://doi.org/10.1093/brain/aww298>.
 6. Haider L. Inflammation, Iron, Energy Failure, and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015:725370. <https://doi.org/10.1155/2015/725370>.

7. Masuda T, Sankowski R, Staszewski O, Prinz M. Microglia Heterogeneity in the Single-Cell Era. *Cell reports*. 2020;30(5):1271-81. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.01.010>.
8. Guo S, Wang H, Yin Y. Microglia Polarization From M1 to M2 in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in aging neuroscience*. 2022;14:815347. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.815347>.
9. Miron VE, Boyd A, Zhao JW, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, et al. M2 microglia and macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nature neuroscience*. 2013;16(9):1211-8. <https://doi.org/10.1038/nn.3469>.
10. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017;541(7638):481-7. <https://doi.org/10.1038/nature21029>.
11. Ponath G, Park C, Pitt D. The Role of Astrocytes in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2018;9:217. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00217>.
12. Bourdette D, Yadav V. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current neurology and neuroscience reports*. 2008;8(5):417-8. <https://doi.org/10.1007/s11910-008-0064-4>.
13. Li R, Rezk A, Miyazaki Y, Hilgenberg E, Touil H, Shen P, et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Science translational medicine*. 2015;7(310):310ra166. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab4176>.
14. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2022;82(3):323-34. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01672-9>.
15. Saez-Calveras N, Stuve O. The role of the complement system in Multiple Sclerosis: A review. *Front Immunol*. 2022;13:970486. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.970486>.
16. Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. *Front Immunol*. 2015;6:636. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00636>.
17. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol*. 2018;19(7):696-707. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0135-x>.
18. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1986;136(7):2348-57.
19. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4⁺T cells: differentiation and functions. *Clinical & developmental immunology*. 2012;2012:925135. <https://doi.org/10.1155/2012/925135>.
20. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annual review of immunology*. 2010;28:445-89. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212>.
21. van den Berg WB, Miossec P. IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2009;5(10):549-53. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.179>.
22. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 Family Members and Inflammation. *Immunity*. 2004;21(4):467-76. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.018>.
23. Sun J, Li Q. Curcumin suppresses IL-23/Th17 axis in autoimmune diseases. *Cytokine*. 2021;140:155431. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155431>.
24. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T Cells and Immune Tolerance. *Cell*. 2008;133(5):775-87. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>.
25. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nature Immunology*. 2010;11(1):7-13. <https://doi.org/10.1038/ni.1818>.
26. Zhang H-L, Zheng X-Y, Zhu J. Th1/Th2/Th17/Treg cytokines in Guillain-Barré syndrome and experimental autoimmune neuritis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2013;24(5):443-53. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.05.005>.

27. von Boehmer H, Daniel C. Therapeutic opportunities for manipulating TReg cells in autoimmunity and cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2013;12(1):51-63. <https://doi.org/10.1038/nrd3683>.
28. Kondelkova K, Vokurkova D, Krejsek J, Borska L, Fiala Z, Ctirad A. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2010;53(2):73-7.
29. Haftcheshmeh SM, Abedi M, Mashayekhi K, Mousavi MJ, Navashenaq JG, Mohammadi A, et al. Berberine as a natural modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system: Focus on NF- κ B, JAK/STAT, and MAPK signaling pathways. 2022;36(3):1216-30. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ptr.7407>.
30. Abdollahi E, Momtazi AA, Johnston TP, Sahebkar A. Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune-mediated diseases: A nature-made jack-of-all-trades? *Journal of cellular physiology*. 2018;233(2):830-48. <https://doi.org/10.1002/jcp.25778>.
31. Mohammadian Haftcheshmeh S, Khosrojerdi A, Aliabadi A, Lotfi S, Mohammadi A, Momtazi-Borojeni AA. Immunomodulatory Effects of Curcumin in Rheumatoid Arthritis: Evidence from Molecular Mechanisms to Clinical Outcomes. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. 2021;179:1-29. https://doi.org/10.1007/112_2020_54.
32. Momtazi-Borojeni AA, Haftcheshmeh SM, Esmaeili SA, Johnston TP, Abdollahi E, Sahebkar A. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(2):125-35. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.016>.
33. Bhardwaj RS, Bhardwaj KS, Ranjeet D, Ganesh N. Curcuma longa leaves exhibits a potential antioxidant, antibacterial and immunomodulating properties. *Intl J Phytomed*. 2011;3(2):270-8.
34. Mohammadi A, Mashayekhi K, Navashenaq JG, Haftcheshmeh SM. Curcumin as a Natural Modulator of B Lymphocytes: Evidence from In Vitro and In Vivo Studies. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2022. <https://doi.org/10.2174/1389557522666220304122916>.
35. Mohammadian Haftcheshmeh S, Karimzadeh MR, Azhdari S, Vahedi P, Abdollahi E, Momtazi-Borojeni AA. Modulatory effects of curcumin on the atherogenic activities of inflammatory monocytes: Evidence from in vitro and animal models of human atherosclerosis. *BioFactors (Oxford, England)*. 2020;46(3):341-55. <https://doi.org/10.1002/biof.1603>.
36. Rahimi K, Hassanzadeh K, Khanbabaei H, Haftcheshmeh SM, Ahmadi A, Izadpanah E, et al. Curcumin: A Dietary Phytochemical for Targeting the Phenotype and Function of Dendritic Cells. *Current medicinal chemistry*. 2021;28(8):1549-64. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200515101228>.
37. Kakhkhaie KR, Mirhosseini A, Aliabadi A, Mohammadi A, Mousavi MJ, Haftcheshmeh SM, et al. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology*. 2019;27(5):885-900. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00607-3>.
38. Zhou Y, Cui C, Ma X, Luo W, Zheng SG, Qiu W. Nuclear Factor κ B (NF- κ B)-Mediated Inflammation in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2020;11:391. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00391>.
39. Karlstetter M, Lippe E, Walczak Y, Moehle C, Aslanidis A, Mirza M, et al. Curcumin is a potent modulator of microglial gene expression and migration. *Journal of neuroinflammation*. 2011;8:125. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-125>.
40. Yu Y, Shen Q, Lai Y, Park SY, Ou X, Lin D, et al. Anti-inflammatory Effects of Curcumin in Microglial Cells. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:386. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00386>.
41. Fitzgerald KA, Kagan JC. Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*. 2020;180(6):1044-66. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>.
42. Zhang J, Zheng Y, Luo Y, Du Y, Zhang X, Fu J. Curcumin inhibits LPS-induced neuroinflammation by promoting microglial M2 polarization via TREM2/ TLR4/ NF- κ B pathways in BV2 cells. *Molecular immunology*. 2019;116:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.09.020>.

43. Gao Y, Zhuang Z, Lu Y, Tao T, Zhou Y, Liu G, et al. Curcumin Mitigates Neuro-Inflammation by Modulating Microglia Polarization Through Inhibiting TLR4 Axis Signaling Pathway Following Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:1223. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01223>.
44. Ohl K, Tenbrock K, Kipp M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. *Experimental neurology*. 2016;277:58-67. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.11.010>.
45. Chen Y, Peng DW, Jiang SR, Shao QC, Zhang YC, Chi ZL. Curcuma longa-derived extracellular vesicle-like particles ameliorate retinal neovascularization through HIF-1 α and NRF2 signaling. *Journal of nanobiotechnology*. 2026;24(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-026-04303-7>.
46. Wu F, Lin Y, Xiao L, Chen Q, Lin F, Li R. Administration with curcumin alleviates spinal cord ischemia-reperfusion injury by regulating anti-oxidative stress and microglia activation-mediated neuroinflammation via Nrf2/NF- κ B axis. *In vitro cellular & developmental biology Animal*. 2024;60(2):172-82. <https://doi.org/10.1007/s11626-023-00846-3>.
47. Duan C, Wang H, Jiao D, Geng Y, Wu Q, Yan H, et al. Curcumin Restrains Oxidative Stress of After Intracerebral Hemorrhage in Rat by Activating the Nrf2/HO-1 Pathway. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13:889226. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.889226>.
48. Lan Z, Tan F, He J, Liu J, Lu M, Hu Z, et al. Curcumin-primed olfactory mucosa-derived mesenchymal stem cells mitigate cerebral ischemia/reperfusion injury-induced neuronal PANoptosis by modulating microglial polarization. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2024;129:155635. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155635>.
49. Zhang J, Gu Y, Sun W, Yu L, Li T. Tetrahydrocurcumin Protects Against GSK3 β /PTEN/PI3K/Akt-Mediated Neuroinflammatory Responses and Microglial Polarization Following Traumatic Brain Injury. *Molecular neurobiology*. 2024;61(9):7026-36. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04034-6>.
50. I EL-D, Manai M, Neili NE, Marzouki S, Sahraoui G, Ben Achour W, et al. Dual Mechanism of Action of Curcumin in Experimental Models of Multiple Sclerosis. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(15). <https://doi.org/10.3390/ijms23158658>.
51. Azimzadeh M, Shapoori S, Jafarinia M. Synergistic effects of melatonin and curcumin in ameliorating experimental autoimmune encephalomyelitis: insights into anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective mechanisms. *Inflammopharmacology*. 2025;33(12):7373-86. <https://doi.org/10.1007/s10787-025-02035-y>.
52. McKenzie BA, Mamik MK, Saito LB, Boghozian R, Monaco MC, Major EO, et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;115(26):E6065-e74. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722041115>.
53. Gong Z, Zhou J, Li H, Gao Y, Xu C, Zhao S, et al. Curcumin suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock. *Molecular nutrition & food research*. 2015;59(11):2132-42. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500316>.
54. Zhou T, Chen Z, Li S, Wang F, Tian W. Curcumin suppresses NLRP3 inflammasome activation by inducing autophagy to alleviate neuropathic pain in rats. *Molecular biology reports*. 2025;52(1):859. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10984-4>.
55. Nedzvetsky VS, Agca CA, Kyrychenko SV. Neuroprotective Effect of Curcumin on LPS-activated Astrocytes Is Related to the Prevention of GFAP and NF- κ B Upregulation. *Neurophysiology*. 2017;49(4):305-7. <https://doi.org/10.1007/s11062-017-9687-x>.
56. Zhang W, Sun M, Liu N, Li X, Sun J, Wang M. Curcumin ameliorates astrocyte inflammation through AXL in cuprizone-induced mice. *Toxicology and applied pharmacology*. 2025;494:117170. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2024.117170>.
57. Miron VE. Microglia-driven regulation of oligodendrocyte lineage cells, myelination, and remyelination. *Journal of leukocyte biology*.

- 2017;101(5):1103-8.
<https://doi.org/10.1189/jlb.3RI1116-494R>.
58. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell*. 2017;169(7):1276-90.e17.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.018>.
59. Su QY, Jiang ZQ, Song XY, Zhang SX. Regulatory B cells in autoimmune diseases: Insights and therapeutic potential. *Journal of autoimmunity*. 2024;149:103326.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103326>.
60. Huang J, Wu T, Zhong Y, Huang J, Kang Z, Zhou B, et al. Effect of curcumin on regulatory B cells in chronic colitis mice involving TLR/MyD88 signaling pathway. *Phytotherapy research* : PTR. 2023;37(2):731-42.
<https://doi.org/10.1002/ptr.7656>.
61. Dolati S, Ahmadi M, Aghebt-Maleki L, Nikmaram A, Marofi F, Rikhtegar R, et al. Nanocurcumin is a potential novel therapy for multiple sclerosis by influencing inflammatory mediators. *Pharmacological reports* : PR. 2018;70(6):1158-67.
<https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.05.008>.
62. Natarajan C, Bright JJ. Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus kinase-STAT pathway in T lymphocytes. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2002;168(12):6506-13.
63. Ranjan D, Chen C, Johnston TD, Jeon H, Nagabhushan M. Curcumin inhibits mitogen stimulated lymphocyte proliferation, NFkappaB activation, and IL-2 signaling. *The Journal of surgical research*. 2004;121(2):171-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2004.04.004>.
64. Zhang M, Deng CS, Zheng JJ, Xia J. Curcumin regulated shift from Th1 to Th2 in trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis. *Acta pharmacologica Sinica*. 2006;27(8):1071-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00322.x>.
65. Larmonier CB, Uno JK, Lee KM, Karrasch T, Laubitz D, Thurston R, et al. Limited effects of dietary curcumin on Th-1 driven colitis in IL-10 deficient mice suggest an IL-10-dependent mechanism of protection. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2008;295(5):G1079-91.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.90365.2008>.
66. Shin HS, See H-J, Jung SY, Choi DW, Kwon D-A, Bae M-J, et al. Turmeric (Curcuma longa) attenuates food allergy symptoms by regulating type 1/type 2 helper T cells (Th1/Th2) balance in a mouse model of food allergy. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;175:21-9.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.038>.
67. Shin HS, See HJ, Jung SY, Choi DW, Kwon DA, Bae MJ, et al. Turmeric (Curcuma longa) attenuates food allergy symptoms by regulating type 1/type 2 helper T cells (Th1/Th2) balance in a mouse model of food allergy. *J Ethnopharmacol*. 2015;175:21-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.038>.
68. Kim GY, Kim KH, Lee SH, Yoon MS, Lee HJ, Moon DO, et al. Curcumin inhibits immunostimulatory function of dendritic cells: MAPKs and translocation of NF-kappa B as potential targets. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2005;174(12):8116-24.
69. Shirley SA, Montpetit AJ, Lockey RF, Mohapatra SS. Curcumin prevents human dendritic cell response to immune stimulants. *Biochemical and biophysical research communications*. 2008;374(3):431-6.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.07.051>.
70. Zhao HM, Xu R, Huang XY, Cheng SM, Huang MF, Yue HY, et al. Curcumin Suppressed Activation of Dendritic Cells via JAK/STAT/SOCS Signal in Mice with Experimental Colitis. *Frontiers in pharmacology*. 2016;7:455.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00455>.
71. Kanakasabai S, Casalini E, Walline CC, Mo C, Chearwae W, Bright JJ. Differential regulation of CD4(+) T helper cell responses by curcumin in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Nutr Biochem*. 2012;23(11):1498-507.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.10.002>.
72. Bakir B, Yetkin Ay Z, Buyukbayram HI, Kumbul Doguc D, Bayram D, Candan IA, et al. Effect of Curcumin on Systemic T Helper 17 Cell Response; Gingival Expressions of Interleukin-17 and Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor gamma; and Alveolar Bone Loss in Experimental Periodontitis. *Journal of*

- periodontology. 2016;87(11):e183-e91. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150722>.
73. Okamoto Y, Tanaka M, Fukui T, Masuzawa T. Inhibition of interleukin 17 production by curcumin in mice with collagen-induced arthritis. *Biomed Res (India)*. 2011;22(3):299-304.
74. Xie L, Li XK, Funeshima-Fuji N, Kimura H, Matsumoto Y, Isaka Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL-17 production. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(5):575-81. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.01.025>.
75. Chen D, Nie M. Curcumin suppresses STAT3 signaling and Th17 differentiation in rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology*. 2015;161(2):146-53. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.08.007>.
76. Cong Y, Wang L, Konrad A, Schoeb T, Elson CO. Curcumin induces the tolerogenic dendritic cell that promotes differentiation of intestine-protective regulatory T cells. *European Journal of Immunology*. 2009;39(11):3134-46. <https://doi.org/10.1002/eji.200939052>.
77. Rogers NM, Kireta S, Coates PTH. Curcumin induces maturation-arrested dendritic cells that expand regulatory T cells in vitro and in vivo. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010;162(3):460-73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04232.x>.
78. Zhao G, Liu Y, Yi X, Wang Y, Qiao S, Li Z, et al. Curcumin inhibiting Th17 cell differentiation by regulating the metabotropic glutamate receptor-4 expression on dendritic cells. *Int Immunopharmacol*. 2017;46:80-6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.02.017>.
79. Bruck J, Holstein J, Glocova I, Seidel U, Geisel J, Kanno T, et al. Nutritional control of IL-23/Th17-mediated autoimmune disease through HO-1/STAT3 activation. *Scientific reports*. 2017;7:44482. <https://doi.org/10.1038/srep44482>.
80. Wang Q, Ye C, Sun S, Li R, Shi X, Wang S, et al. Curcumin attenuates collagen-induced rat arthritis via anti-inflammatory and apoptotic effects. *Int Immunopharmacol*. 2019;72:292-300. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.04.027>.
81. Momtazi AA, Sahebkar A. Difluorinated Curcumin: A Promising Curcumin Analogue with Improved Anti-Tumor Activity and Pharmacokinetic Profile. *Current pharmaceutical design*. 2016;22(28):4386-97.
82. Yang M, Jiang J. Nano-curcumin suppresses Th17 differentiation in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*. 2018;323:9-17. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.07.003>.
83. Ma C, Ma Z, Fu Q, Ma S. Curcumin attenuates allergic airway inflammation by regulation of CD4+CD25+ regulatory T cells (Tregs)/Th17 balance in ovalbumin-sensitized mice. *Fitoterapia*. 2013;87:57-64. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2013.02.014>.
84. Han F, Luo B, Shi R, Han C, Zhang Z, Xiong J, et al. Curcumin ameliorates rat experimental autoimmune neuritis. *Journal of neuroscience research*. 2014;92(6):743-50. <https://doi.org/10.1002/jnr.23357>.
85. Xie L, Li X-K, Funeshima-Fuji N, Kimura H, Matsumoto Y, Isaka Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL-17 production. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(5):575-81. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.01.025>.
86. Dolati S, Ahmadi M, Rikhtegar R, Babaloo Z, Ayromlou H, Aghebati-Maleki L, et al. Changes in Th17 cells function after nanocurcumin use to treat multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2018;61:74-81. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.05.018>.
87. Chen J. Curcumin enhances Treg responses in viral infection. *Antiviral Res*. 2015;123:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.08.001>.
88. Kim G, Jang MS, Son YM, Seo MJ, Ji SY, Han SH, et al. Curcumin Inhibits CD4+ T Cell Activation, but Augments CD69 Expression and TGF- β 1-Mediated Generation of Regulatory T Cells at Late Phase. *PLOS ONE*. 2013;8(4):e62300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062300>.
89. Ohno M, Nishida A, Sugitani Y, Nishino K, Inatomi O, Sugimoto M, et al. Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of

- regulatory T cells. PLoS One. 2017;12(10):e0185999.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185999>.
90. Gao W. Curcumin induces Foxp3+ regulatory T cells. Int Immunopharmacol. 2012;12(3):431-7.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.12.016>.
91. Kim HR. Curcumin promotes regulatory T cell development in autoimmune arthritis. J Clin Immunol. 2010;30(3):363-73.
<https://doi.org/10.1007/s10875-010-9382-2>.
92. Liu Z. Curcumin promotes Treg-mediated immune tolerance in psoriasis model. J Dermatol Sci. 2017;87(2):131-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.05.004>.
93. Sun J. Curcumin ameliorates autoimmune myocarditis via Treg expansion. J Cardiovasc Pharmacol. 2013;61(2):149-58.
<https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31827a2f40>.
94. Sun Y. Curcumin promotes Foxp3 stability in regulatory T cells. Front Immunol. 2020;11:589-.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00589>.
95. Wang J. Curcumin increases Foxp3 expression through STAT5 pathway. Biochemical and biophysical research communications. 2011;407(3):421-6.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.03.058>.
96. Dolati S, Babaloo Z, Ayromlou H, Ahmadi M, Rikhtegar R, Rostamzadeh D, et al. Nanocurcumin improves regulatory T-cell frequency and function in patients with multiple sclerosis. Journal of Neuroimmunology. 2019;327:15-21.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.01.007>.
97. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain pathology (Zurich, Switzerland). 2007;17(2):210-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x>.